

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wilzin 25 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 25 mg sink (svarende til 83,92 mg of sinkacetatdihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapsel med havblå ugjennomsiktig topp og bunn, påtrykket "93-376".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av Wilsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Wilzin bør initieres under tilsyn av lege med erfaring fra behandling av Wilsons sykdom (se pkt. 4.4). Wilzin er livslang behandling.

Det er ingen forskjell i dosering av symptomatiske og pre-symptomatiske pasienter. Wilzin er tilgjengelig som 25 mg eller 50 mg harde kapsler.

- Voksne:
Vanlig dose er 50 mg tre ganger daglig med en maksimaldose på 50 mg fem ganger daglig.
- Barn og ungdom:
Det er begrensede data for barn under 6 år, men da sykdommen vil utvikle seg, bør profylaktisk behandling vurderes så tidlig som mulig. Følgende dosering anbefales:
 - fra 1 til 6 år: 25 mg to ganger daglig
 - fra 6 til 16 år ved kroppsvekt under 57 kg: 25 mg tre ganger daglig
 - fra 16 år ved kroppsvekt over 57 kg: 50 mg tre ganger daglig.
- Gravide kvinner:
En dose på 25 mg tre ganger daglig er vanligvis effektiv, men dosen bør justeres i forhold til kobbernivået (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Dosen skal i alle tilfeller justeres i henhold til terapeutisk monitorering (se pkt. 4.4.).

Wilzin skal tas på tom mage, minst én time før eller to-tre timer etter måltid. Ved gastrisk intoleranse, som ofte oppstår ved morgendosen, kan dosen utsettes til tidlig formiddag mellom frokost og lunsj. Det er også mulig å ta Wilzin sammen med proteiner, som f.eks. kjøtt (se pkt. 4.5).

For barn som ikke kan svelge kapsler, bør kapslene åpnes og innholdet suspenderes i litt vann (eventuelt vann smaksatt med sukker eller sirup).

Når en pasient bytter fra behandling med et chelaterende legemiddel til Wilzin for vedlikeholdsbehandling, bør behandling med chelaterende legemiddel fortsettes og gis samtidig i 2 til 3 uker da dette er tiden det tar før sinkbehandlingen induserer maksimal metallotioneininduksjon og

full blokkade av kobberabsorpsjon. Chelaterende legemiddel og Wilzin bør gis med minst én times mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sinkacetatdihydrat anbefales ikke som initiell behandling hos symptomatiske pasienter da virkningen inntreffer sakte. Symptomatiske pasienter må initielt behandles med et chelaterende legemiddel. Når kobbernivåene er under toksisk nivå og pasientene er klinisk stabile, kan vedlikeholdsbehandling med Wilzin vurderes.

Mens man avventer sinkindusert metallotioneinproduksjon og følgelig effektiv inhibering av kobberabsorpsjon, kan man uansett initialt administrere sinkacetatdihydrat i kombinasjon med et chelaterende legemiddel hos symptomatiske pasienter.

Selv om det er sjelden, kan klinisk forverring oppstå ved behandlingsstart. Dette har også vært rapportert for chelaterende legemidler. Det er usikkert hvorvidt dette er relatert til mobilisering av kobberlagre eller til en naturlig sykdomsutvikling. Endring av behandling anbefales i slike situasjoner.

Det bør utvises forsiktighet når pasienter med portahypertensjon som er stabile og hvor behandlingen tolereres, bytter fra chelaterende legemiddel til Wilzin. To av seksten pasienter døde av hepatisk dekompensasjon og fremskreden portahypertensjon etter å ha byttet fra penicillamin til sinkbehandling.

Terapeutisk monitorering

Behandlingsmålet er å holde fritt kobber i plasma (også kjent som ikke-ceruloplasminkobber i plasma) under 250 mikrogram/l (normalt: 100-150 mikrogram/l) og urinekskresjon av kobber under 125 mikrogram/døgn (normalt: < 50 mikrogram/døgn). Ikke-ceruloplasminkobber i plasma beregnes ved å subtrahere ceruloplasminbundet kobber fra totalt kobber i plasma, gitt at hvert milligram ceruloplasmin inneholder 3 mikrogram kobber.

Urinekskresjon av kobber gir bare et presist bilde av hvor mye overskudd det er av kobber i kroppen når pasienter ikke får behandling med chelaterende legemiddel. Kobbernivå i urin øker vanligvis ved behandling med chelaterende legemidler som penicillamin eller trientin.

Kobbernivå i lever kan ikke brukes til å vurdere behandlingen da det ikke skiller mellom potensielt toksisk fritt kobber og metallotioneinbundet kobber.

Hos behandlede pasienter kan tester av sink i urin og/eller plasma være et nyttig mål på compliance. Sinkverdier i urin over 2 mg/døgn og i plasma over 1250 mikrogram/l indikerer vanligvis tilfredsstillende compliance.

Som for alle anti-kobber-legemidler, vil overbehandling utgjøre en risiko for kobbermangel, hvilket er spesielt skadelig for barn og gravide kvinner da kobber er nødvendig for tilfredsstillende vekst og mental utvikling. Hos disse pasientgruppene bør kobbernivåene i urin holdes litt høyere enn øvre normalgrense eller i øvre normalområde (dvs. 40-50 mikrogram/døgn).

Oppfølging med laboratorieprøver, inkludert hematologisk overvåkning og bestemmelse av lipoproteiner, bør utføres for å oppdage tidlige manifestasjoner på kobbermangel, som anemi og/eller leukopeni som et resultat av benmargsdepresjon og reduksjon i HDL-kolesterol og HDL/total kolesterol-ratio.

Da kobbermangel også kan føre til myeloneuropati, bør leger være oppmerksomme på sensoriske og motoriske symptomer og tegn som potensielt kan indikere innledende neuropati eller myelopati i pasienter behandlet med Wilzin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre anti-kobber-legemidler

Farmakodynamiske studier ble utført hos pasienter med Wilsons sykdom som fikk kombinasjon av Wilzin (50 mg tre ganger daglig) og askorbinsyre (1 g en gang daglig), penicillamin (250 mg fire ganger daglig) og trientin (250 mg fire ganger daglig). Disse viste ingen signifikant totaleffekt på kobberbalansen selv om svake interaksjoner mellom sink og chelatorer (penicillamin og trientin) kunne ses som nedsatt fekalekskresjon, men økt urinekskresjon av kobber sammenlignet med sink alene. Dette skyldes antagelig til en viss grad komplekseringen av sink med chelatoren, og dermed en redusert effekt av begge de aktive substansene.

Når en pasient bytter fra behandling med et chelaterende legemiddel til vedlikeholdsbehandling med Wilzin, bør behandling med chelaterende legemiddel fortsettes og gis samtidig i to til tre uker da dette er tiden det tar før sinkbehandlingen induserer maksimal metallotioneininduksjon og full blokkade av kobberabsorpsjon. Chelaterende legemiddel og Wilzin bør gis med minst én times mellomrom.

Andre legemidler

Absorpsjon av sink kan reduseres av jern- og kalsiumtilskudd, tetracykliner og forbindelser som inneholder fosfor, mens sink kan redusere absorpsjon av jern, tetracykliner og fluorokinoloner.

Mat

Studier som har undersøkt samtidig matinntak og sink hos friske frivillige viste at absorpsjon av sink ble signifikant forsinket av mange matvarer (inkludert brød, hardkokte egg, kaffe og melk).

Bestanddelene i mat, spesielt fytater og fiber, binder sink og hindrer det fra å trenge inn i intestinale celler. Proteiner så ut til å påvirkes minst.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner med Wilsons sykdom indikerer ingen skadelige effekter av sink på embryo/foster eller mor. Fem aborter og to tilfeller av misdannelser (mikrocefali og korrigerbart hjertefeil) ble rapportert fra 42 svangerskap.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av sink hos drektige, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Det er svært viktig at gravide pasienter med Wilsons sykdom fortsetter behandling under svangerskapet. Hvilken behandling som skal benyttes, sink eller chelaterende legemidler, avgjøres av legen. Doseringstilpasning må gjøres for å sikre at fosteret ikke får kobbermangel, og nøye oppfølging av pasienten er påkrevet (se pkt. 4.4).

Amming

Sink skilles ut i morsmelk og sinkindusert kobbermangel hos barn som ammes, kan forekomme. Amming bør derfor unngås ved Wilzinbehandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

4.8 Bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er listet nedenfor etter systemorganklasse og frekvens.

Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Bivirkninger	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i>	Sideroblastisk anemi; leukopeni
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i>	Gastrisk irritasjon
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i>	Økning i amylase, lipase og alkalisk fosfatase i blod

Anemi kan være mikro-, normo eller makrocytisk og er ofte assosiert med leukopeni. Benmargsundersøkelser viser vanligvis karakteristiske "ringsideroblaster" (dvs. utvikling av røde blodceller som inneholder jernnedslag i mitokondrier nær kjernen). Dette kan være tidlige tegn på kobbermangel og kan forbedres raskt ved reduksjon av sinkdosen. Dette må riktignok skilles fra hemolytisk anemi som er vanlig når det er økte nivåer av fritt kobber i serum hos pasienter med ukontrollert Wilsons sykdom.

Den mest vanlige bivirkningen er gastrisk irritasjon. Dette er vanligvis verst ved første morgendose og forsvinner etter de første dagene med behandling. Ved å utsette første dose til tidlig formiddag eller ved å ta dosen sammen med proteiner reduseres vanligvis symptomene.

Økning i alkalisk fosfatase, amylase og lipase i serum kan forekomme etter noen få ukers behandling. Nivåene returnerer vanligvis til normalnivåer i løpet av det første eller andre behandlingsåret.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tre tilfeller av akutt overdosering etter oralt inntak av sinksalter (-sulfat eller -glukonat) er rapportert i litteraturen. Død grunnet nyresvikt og blødende pankreatitt med hyperglykemisk koma inntraff hos en 35 år gammel kvinne femte dag etter inntak av 6 g sink (40 ganger anbefalt terapeutisk dose). Samme dose gitt til en ungdom som ble behandlet ved hjelp av full mageskylling, ga ingen symptomer utover oppkast. En annen ungdom som spiste 4 g sink, hadde sinknivåer på omtrent 50 mg/l fem timer senere og opplevde kun kraftig kvalme, oppkast og svimmelhet.

Behandling av overdose bør bestå av gastrisk tømning eller induisert emese så raskt som mulig for å fjerne uabsorbert sink. Tungmetallchelaterende behandling bør vurderes hvis sinknivåene i plasma er svært forhøyet (> 10 mg/l).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX05.

Wilsons sykdom (hepatolentikulær degenerasjon) er en autosomal resessiv metabolsk defekt i hepatisk ekskresjon av kobber i gallen. Kobberakkumulering i leveren fører til hepatocellulær skade og til slutt cirrhose. Når leverkapasiteten for å lagre kobber er oversteget, frigjøres kobber i blodet og tas opp i ekstrahepatiske vev, som hjernen, hvilket fører til motoriske forstyrrelser og psykiatriske manifestasjoner. Klinisk fremstår pasientene med hovedsakelig hepatiske, neurologiske og psykiatriske symptomer.

Den aktive enheten i sinkacetatdihydrat er sinkkation som blokkerer intestinal absorpsjon av kobber fra mat og reabsorpsjon av endogent sekret kobber. Sink inducerer produksjon av metallothionein i enterocytter. Metallothionein er et protein som binder kobber og dermed hindrer at det overføres til blod. Bundet kobber skiller ut i avføringen når tarmceller skaller av.

Farmakodynamiske undersøkelser av kobbermetabolismen hos pasienter med Wilsons sykdom inkluderte bestemmelse av netto kobberbalanse og radiomerket kobberopptak. En daglig dose på 150 mg Wilzin fordelt på tre administrasjoner var vist å effektivt og signifikant redusere kobberabsorpsjon og å inducere negativ kobberbalanse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Da sinks virkningsmekanisme er en effekt på kobberopptak på tarmcellenivå, gir ikke farmakokinetiske vurderinger basert på blodnivåer av sink noen nyttig informasjon om sinks biotilgjengelighet på virkestedet.

Sink absorberes i tynntarmen og absorpsjonskinetikken antyder en tendens til metning ved økende doser. Fraksjonell sinkabsorpsjon er negativt korrelert med sinkinntak. Dette varierer fra 30 til 60 % ved vanlig matinntak (7-15 mg/dag) og synker til 7 % ved farmakologisk dose på 100 mg/dag.

I blod er omtrent 80 % av absorbert sink fordelt til erythrocytter, mens resten hovedsaklig er bundet til albumin og andre plasmaproteiner. Leveren er det viktigste lagringsstedet for sink, og sinknivåene i lever økes ved vedlikeholdsbehandling med sink.

Sinks eliminasjonshalveringstid i plasma hos friske personer er omtrent én time etter en dose på 45 mg. Eliminering av sink skyldes hovedsaklig fekalekskresjon, og relativt lite elimineres via urin og svette. Fekalekskresjon skyldes i størst grad passasje av uabsorbert sink, men skyldes også endogen intestinal sekresjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det har vært gjennomført prekliniske studier med sinkacetat og andre sinksalter. Tilgjengelige farmakologiske og toksikologiske data viste store likheter for ulike sinksalter og mellom ulike dyrearter.

Oral LD50 er ca. 300 mg sink/kg kroppsvekt (omtrent 100 til 150 ganger human terapeutisk dose). Toksitetester ved gjentatt dosering har fastslått at NOEL (No Observed Effect Level) er ca. 95 mg sink/kg kroppsvekt (omtrent 48 ganger human terapeutisk dose).

Dokumentasjonsmengden fra *in vitro*- og *in vivo*-forsøk antyder at sink ikke har klinisk relevant genotoksisk aktivitet.

Reproduksjonstoksikologistudier gjennomført med ulike sinksalter viste ikke klinisk relevant embryotoksitet, føtotoksitet eller teratogenisitet.

Det er ikke gjennomført konvensjonelle karsinogenitetsstudier med sinkacetatdihydrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

maisstivelse
magnesiumstearat

Kapsel

gelatin

titandioksid (E171)
briljantblått FCF (E133)

Trykksverte

svart jernoksid (E172)
skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE-boks med lukking av polypropylen og HDPE. Inneholder fyllstoff (bomullsdott). Hver boks inneholder 250 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/286/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. oktober 2004

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wilzin 50 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 50 mg sink (svarende til 167,84 mg sinkacetatdihydrat).

Hjelpestoffer:

Hver kapsel inneholder 1,75 mg paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapsel med oransje ugjennomsiktig topp og bunn, påtrykket "93-377".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av Wilsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Wilzin bør initieres under tilsyn av lege med erfaring fra behandling av Wilsons sykdom (se pkt. 4.4). Wilzin er livslang behandling.

Det er ingen forskjell i dosering av symptomatiske og pre-symptomatiske pasienter. Wilzin er tilgjengelig som 25 mg eller 50 mg harde kapsler.

- Voksne:
Vanlig dose er 50 mg tre ganger daglig med en maksimaldose på 50 mg fem ganger daglig.
- Barn og ungdom:
Det er begrensede data for barn under 6 år, men da sykdommen vil utvikle seg, bør profylaktisk behandling vurderes så tidlig som mulig. Følgende dosering anbefales:
 - fra 1 til 6 år: 25 mg to ganger daglig
 - fra 6 til 16 år ved kroppsvekt under 57 kg: 25 mg tre ganger daglig
 - fra 16 år ved kroppsvekt over 57 kg: 50 mg tre ganger daglig.
- Gravide kvinner:
En dose på 25 mg tre ganger daglig er vanligvis effektiv, men dosen bør justeres i forhold til kobbernivået (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Dosen skal i alle tilfeller justeres i henhold til terapeutisk monitorering (se pkt. 4.4.).

Wilzin skal tas på tom mage, minst én time før eller to-tre timer etter måltid. Ved gastrisk intoleranse, som ofte oppstår ved morgendosen, kan dosen utsettes til tidlig formiddag mellom frokost og lunsj. Det er også mulig å ta Wilzin sammen med proteiner, som f.eks. kjøtt (se pkt. 4.5).

For barn som ikke kan svelge kapsler, bør kapslene åpnes og innholdet suspenderes i litt vann (eventuelt vann smaksatt med sukker eller sirup).

Når en pasient bytter fra behandling med et chelaterende legemiddel til Wilzin for vedlikeholdsbehandling, bør behandling med chelaterende legemiddel fortsettes og gis samtidig i 2 til 3 uker da dette er tiden det tar før sinkbehandlingen induserer maksimal metallotioneininduksjon og full blokade av kobberabsorpsjon. Chelaterende legemiddel og Wilzin bør gis med minst én times mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sinkacetatdihydrat anbefales ikke som initiell behandling hos symptomatiske pasienter da virkningen inntreffer sakte. Symptomatiske pasienter må initielt behandles med et chelaterende legemiddel. Når kobbernivåene er under toksisk nivå og pasientene er klinisk stabile, kan vedlikeholdsbehandling med Wilzin vurderes.

Mens man avventer sinkindusert metallotioneinproduksjon og følgelig effektiv inhibering av kobberabsorpsjon, kan man uansett initialt administrere sinkacetatdihydrat i kombinasjon med et chelaterende legemiddel hos symptomatiske pasienter.

Selv om det er sjelden, kan klinisk forverring oppstå ved behandlingsstart. Dette har også vært rapportert for chelaterende legemidler. Det er usikkert hvorvidt dette er relatert til mobilisering av kobberlagre eller til en naturlig sykdomsutvikling. Endring av behandling anbefales i slike situasjoner.

Det bør utvises forsiktighet når pasienter med portahypertensjon som er stabile og hvor behandlingen tolereres, bytter fra chelaterende legemiddel til Wilzin. To av seksten pasienter døde av hepatisk dekompensasjon og fremskreden portahypertensjon etter å ha byttet fra penicillamin til sinkbehandling.

Terapeutisk monitorering

Behandlingsmålet er å holde fritt kobber i plasma (også kjent som ikke-ceruloplasminkobber i plasma) under 250 mikrogram/l (normalt: 100-150 mikrogram/l) og urinekskresjon av kobber under 125 mikrogram/døgn (normalt: < 50 mikrogram/døgn). Ikke-ceruloplasminkobber i plasma beregnes ved å subtrahere ceruloplasminbundet kobber fra totalt kobber i plasma, gitt at hvert milligram ceruloplasmin inneholder 3 mikrogram kobber.

Urinekskresjon av kobber gir bare et presist bilde av hvor mye overskudd det er av kobber i kroppen når pasienter ikke får behandling med chelaterende legemiddel. Kobbernivå i urin øker vanligvis ved behandling med chelaterende legemidler som penicillamin eller trientin.

Kobbernivå i lever kan ikke brukes til å vurdere behandlingen da det ikke skiller mellom potensielt toksisk fritt kobber og metallotioneinbundet kobber.

Hos behandlede pasienter kan tester av sink i urin og/eller plasma være et nyttig mål på compliance. Sinkverdier i urin over 2 mg/døgn og i plasma over 1250 mikrogram/l indikerer vanligvis tilfredsstillende compliance.

Som for alle anti-kobber-legemidler, vil overbehandling utgjøre en risiko for kobbermangel, hvilket er spesielt skadelig for barn og gravide kvinner da kobber er nødvendig for tilfredsstillende vekst og mental utvikling. Hos disse pasientgruppene bør kobbernivåene i urin holdes litt høyere enn øvre normalgrense eller i øvre normalområde (dvs. 40-50 mikrogram/døgn).

Oppfølging med laboratorieprøver, inkludert hematologisk overvåkning og bestemmelse av lipoproteiner, bør utføres for å oppdage tidlige manifestasjoner på kobbermangel, som anemi og/eller leukopeni som et resultat av benmargsdepresjon og reduksjon i HDL-kolesterol og HDL/total kolesterol-ratio.

Da kobbermangel også kan føre til myeloneuropati, bør leger være oppmerksomme på sensoriske og motoriske symptomer og tegn som potensielt kan indikere innledende neuropati eller myelopati i pasienter behandlet med Wilzin.

Kapselskallet inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre anti-kobber-legemidler

Farmakodynamiske studier ble utført hos pasienter med Wilsons sykdom som fikk kombinasjon av Wilzin (50 mg tre ganger daglig) og askorbinsyre (1 g en gang daglig), penicillamin (250 mg fire ganger daglig) og trientin (250 mg fire ganger daglig). Disse viste ingen signifikant totaleffekt på kobberbalansen selv om svake interaksjoner mellom sink og chelatorer (penicillamin og trientin) kunne ses som nedsatt fekalekskresjon, men økt urinekskresjon av kobber sammenlignet med sink alene. Dette skyldes antagelig til en viss grad komplekseringen av sink med chelatoren, og dermed en redusert effekt av begge de aktive substansene.

Når en pasient bytter fra behandling med et chelaterende legemiddel til vedlikeholdsbehandling med Wilzin, bør behandling med chelaterende legemiddel fortsettes og gis samtidig i to til tre uker da dette er tiden det tar før sinkbehandlingen induserer maksimal metallotioneininduksjon og full blokade av kobberabsorpsjon. Chelaterende legemiddel og Wilzin bør gis med minst én times mellomrom.

Andre legemidler

Absorpsjon av sink kan reduseres av jern- og kalsiumtilskudd, tetracykliner og forbindelser som inneholder fosfor, mens sink kan redusere absorpsjon av jern, tetracykliner og fluorokinoloner.

Mat

Studier som har undersøkt samtidig matinntak og sink hos friske frivillige viste at absorpsjon av sink ble signifikant forsinket av mange matvarer (inkludert brød, hardkokte egg, kaffe og melk).

Bestanddelene i mat, spesielt fytater og fiber, binder sink og hindrer det fra å trenge inn i intestinale celler. Proteiner så ut til å påvirkes minst.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner med Wilsons sykdom indikerer ingen skadelige effekter av sink på embryo/foster eller mor. Fem aborter og to tilfeller av misdannelser (mikrocefali og korrigierbar hjertefeil) ble rapportert fra 42 svangerskap.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av sink hos drektige, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Det er svært viktig at gravide pasienter med Wilsons sykdom fortsetter behandling under svangerskapet. Hvilken behandling som skal benyttes, sink eller chelaterende legemidler, avgjøres av legen. Doseringtilpasning må gjøres for å sikre at fosteret ikke får kobbermangel, og nøye oppfølging av pasienten er påkrevet (se pkt. 4.4).

Amming

Sink skiller ut i morsmelk og sinkindusert kobbermangel hos barn som ammes, kan forekomme. Amming bør derfor unngås ved Wilzinbehandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

4.8 Bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er listet nedenfor etter systemorganklasse og frekvens.

Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i> Sideroblastisk anemi; leukopeni
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Gastrisk irritasjon
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> Økning i amylase, lipase og alkalisk fosfatase i blod

Anemi kan være mikro-, normo eller makrocytisk og er ofte assosiert med leukopeni. Benmargsundersøkelser viser vanligvis karakteristiske "ringsideroblaster" (dvs. utvikling av røde blodceller som inneholder jernnedslag i mitokondrier nær kjernen). Dette kan være tidlige tegn på kobbermangel og kan forbedres raskt ved reduksjon av sinkdosen. Dette må riktignok skilles fra hemolytisk anemi som er vanlig når det er økte nivåer av fritt kobber i serum hos pasienter med ukontrollert Wilsons sykdom.

Den mest vanlige bivirkningen er gastrisk irritasjon. Dette er vanligvis verst ved første morgendose og forsvinner etter de første dagene med behandling. Ved å utsette første dose til tidlig formiddag eller ved å ta dosen sammen med proteiner reduseres vanligvis symptomene.

Økning i alkalisk fosfatase, amylase og lipase i serum kan forekomme etter noen få ukers behandling. Nivåene returnerer vanligvis til normalnivåer i løpet av det første eller andre behandlingsåret.

4.9 Overdosering

Tre tilfeller av akutt overdosering etter oralt inntak av sinksalter (-sulfat eller -glukonat) er rapportert i litteraturen. Død grunnet nyresvikt og blødende pankreatitt med hyperglykemisk koma inntraff hos en 35 år gammel kvinne femte dag etter inntak av 6 g sink (40 ganger anbefalt terapeutisk dose). Samme dose gitt til en ungdom som ble behandlet ved hjelp av full mageskylling, ga ingen symptomer utover oppkast. En annen ungdom som spiste 4 g sink, hadde sinknivåer på omtrent 50 mg/l fem timer senere og opplevde kun kraftig kvalme, oppkast og svimmelhet.

Behandling av overdose bør bestå av gastrisk tømming eller induisert emese så raskt som mulig for å fjerne uabsorbert sink. Tungmetallchelaterende behandling bør vurderes hvis sinknivåene i plasma er svært forhøyet (> 10 mg/l).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).*

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX05.

Wilsons sykdom (hepatolentikulær degenerasjon) er en autosomal resessiv metabolsk defekt i hepatisk ekskresjon av kobber i gallen. Kobberakkumulering i leveren fører til hepatocellulær skade og til slutt cirrhose. Når leverkapasiteten for å lagre kobber er oversteget, frigjøres kobber i blodet og tas opp i ekstrahepatiske vev, som hjernen, hvilket fører til motoriske forstyrrelser og psykiatriske

manifestasjoner. Klinisk fremstår pasientene med hovedsakelig hepatiske, neurologiske og psykiatriske symptomer.

Den aktive enheten i sinkacetatdihydrat er sinkkation som blokkerer intestinal absorpsjon av kobber fra mat og reabsorpsjon av endogent sekret kobber. Sink induserer produksjon av metallotionein i enterocytter. Metallotionein er et protein som binder kobber og dermed hindrer at det overføres til blod. Bundet kobber skilles ut i avføringen når tarmceller skaller av.

Farmakodynamiske undersøkelser av kobbermetabolismen hos pasienter med Wilsons sykdom inkluderte bestemmelse av netto kobberbalanse og radiomerket kobberopptak. En daglig dose på 150 mg Wilzin fordelt på tre administrasjoner var vist å effektivt og signifikant redusere kobberabsorpsjon og å indusere negativ kobberbalanse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Da sinks virkningsmekanisme er en effekt på kobberopptak på tarmcellenivå, gir ikke farmakokinetiske vurderinger basert på blodnivåer av sink noen nyttig informasjon om sinks biotilgjengelighet på virkestedet.

Sink absorberes i tynntarmen og absorpsjonskinetikken antyder en tendens til metning ved økende doser. Fraksjonell sinkabsorpsjon er negativt korrelert med sinkinntak. Dette varierer fra 30 til 60 % ved vanlig matinntak (7-15 mg/dag) og synker til 7 % ved farmakologisk dose på 100 mg/dag.

I blod er omtrent 80 % av absorbert sink fordelt til erythrocytter, mens resten hovedsaklig er bundet til albumin og andre plasmaproteiner. Leveren er det viktigste lagringsstedet for sink, og sinknivåene i lever økes ved vedlikeholdsbehandling med sink.

Sinks eliminasjonshalveringstid i plasma hos friske personer er omtrent én time etter en dose på 45 mg. Eliminering av sink skyldes hovedsaklig fekalekskresjon, og relativt lite elimineres via urin og svette. Fekalekskresjon skyldes i størst grad passasje av uabsorbert sink, men skyldes også endogen intestinal sekresjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det har vært gjennomført prekliniske studier med sinkacetat og andre sinksalter. Tilgjengelige farmakologiske og toksikologiske data viste store likheter for ulike sinksalter og mellom ulike dyrearter.

Oral LD50 er ca. 300 mg sink/kg kroppsvekt (omtrent 100 til 150 ganger human terapeutisk dose). Toksisitetstester ved gjentatt dosering har fastslått at NOEL (No Observed Effect Level) er ca. 95 mg sink/kg kroppsvekt (omtrent 48 ganger human terapeutisk dose).

Dokumentasjonsmengden fra *in vitro*- og *in vivo*-forsøk antyder at sink ikke har klinisk relevant genotoksisk aktivitet.

Reproduksjonstoksikologistudier gjennomført med ulike sinksalter viste ikke klinisk relevant embryotoksisitet, føtotoksisitet eller teratogenisitet.

Det er ikke gjennomført konvensjonelle karsinogenitetsstudier med sinkacetatdihydrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

maisstivelse

magnesiumstearat

Kapsel

gelatin
titandioksid (E171)
paraoransje (E110)

Trykksverte

jernoksid (E172)
skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE-boks med lukking av polypropylen og HDPE. Inneholder fyllstoff (bomullsdott). Hver boks inneholder 250 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/286/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. oktober 2004
Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

eller

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE OG ETIKETT TIL BOKS (Wilzin 25 mg kapsler, harde)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wilzin 25 mg kapsler, harde
Sink

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 25 mg sink (svarende til 83,92 mg of sinkacetatdihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/286/001/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Wilzin 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE OG ETIKETT TIL BOKS (Wilzin 50 mg kapsler, harde)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wilzin 50 mg kapsler, harde
Sink

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 50 mg sink (svarende til 167,84 mg sinkacetatdihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E110. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/286/002/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Wilzin 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Wilzin 25 mg kapsler, harde

Wilzin 50 mg kapsler, harde

Sink

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Wilzin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Wilzin
3. Hvordan du bruker Wilzin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Wilzin
6. Ytterligere informasjon

1. HVA WILZIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Wilzin tilhører en gruppe legemidler som kalles Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater.

Wilzin er indisert for behandling av Wilsons sykdom, som er en sjelden arvelig defekt i utskillelsen av kobber. Kobber fra mat, som ikke kan skilles fullstendig ut, akkumuleres først i leveren og deretter i andre organer som øyne og hjerne. Dette kan føre til leverskader og neurologiske forstyrrelser. Wilzin blokkerer absorpsjon av kobber fra tarmen og hindrer dermed overføring til blod og videre akkumulering i kroppen. Uabsorbert kobber skilles ut med avføringen.

Wilsons sykdom vil vare hele livet til pasienten, og behandlingen er derfor livslang.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER WILZIN

Bruk ikke Wilzin

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor sink eller et av de andre innholdsstoffene i Wilzin.

Vis forsiktighet ved bruk av Wilzin

Wilzin anbefales vanligvis ikke som startbehandling hos pasienter med tegn og symptomer på Wilsons sykdom da virkningen inntreffer sakte.

Hvis du behandles med et annet anti-kobber-legemiddel, f.eks. penicillamin, kan legen legge til Wilzin før den opprinnelige behandlingen stoppes.

Som for andre anti-kobber-legemidler som penicillamin, kan symptomene bli verre etter behandlingsstart. Ta kontakt med legen din hvis dette skjer.

For å følge tilstanden og behandlingen din vil legen regelmessig sjekke blod og urin for å forsikre at du får tilstrekkelig behandling. Slik oppfølging kan avdekke tegn på utilstrekkelig behandling (overskudd av kobber) eller overbehandling (mangel på kobber). Begge tilstandene kan være skadelige, spesielt for barn som vokser og gravide kvinner.

Du bør informere legen din dersom du opplever uvanlig muskelsvakhet eller unormal følelse i lemmene dine, da dette kan indikere overdreven behandling.

Bruk av andre legemidler sammen med Wilzin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Rådfør deg med lege dersom du tar andre legemidler som kan redusere effekten av Wilzin, som f.eks. jern, kalsiumtilskudd, tetracykliner (antibiotika) eller fosfor. På tilsvarende måte kan effekten av enkelte legemidler som jern, tetracykliner og fluoroquinoloner (antibiotika), reduseres ved bruk av Wilzin.

Inntak av Wilzin sammen med mat og drikke

Wilzin bør tas på tom mage mellom måltider. Spesielt fiber og noen melkeprodukter kan forsinke absorpsjon av sinkssalter. Noen pasienter opplever mageubehag etter morgendosen. Diskuter med legen din dersom du opplever dette. Denne bivirkningen kan reduseres ved å utsette første dose til tidlig formiddag (mellom frokost og lunsj). Den kan også reduseres ved å ta første dose Wilzin sammen med en mindre mengde mat som inneholder protein, som f.eks. kjøtt (men ikke melk).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege hvis du planlegger å bli gravid. Det er viktig at du fortsetter anti-kobber-behandlingen mens du er gravid.

Hvis du blir gravid mens du får Wilzinbehandling, vil legen din avgjøre hvilken behandling og dose som er best for deg.

Amming bør unngås hvis du får Wilzinbehandling. Rådfør deg med legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Wilzin

Wilzin 50 mg harde kapsler inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. HVORDAN DU BRUKER WILZIN

Bruk alltid Wilzin slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Wilzin er tilgjengelig som harde kapsler på 25 mg og 50 mg for de ulike doseringsregimene.

- *Voksne:*
Vanlig dose er 1 hard kapsel med Wilzin 50 mg (eller to kapsler Wilzin 25 mg) tre ganger daglig. Maksimaldose er 1 hard kapsel med Wilzin 50 mg (eller to kapsler Wilzin 25 mg) fem ganger daglig.
- *Barn og ungdom:*
Vanlig dose er:
 - fra 1 til 6 år: 1 hard kapsel med Wilzin 25 mg to ganger daglig
 - fra 6 til 16 år ved kroppsvekt under 57 kg: 1 hard kapsel med Wilzin 25 mg tre ganger daglig
 - fra 16 år ved kroppsvekt over 57 kg: 2 harde kapsler Wilzin 25 mg eller 1 hard kapsel med Wilzin 50 mg tre ganger daglig.

Wilzin skal alltid tas på tom mage, minst én time før eller to - tre timer etter måltider. Hvis morgendosen ikke tolereres godt (se pkt. 4), kan man utsette denne til tidlig formiddag mellom frokost og lunsj. Det er også mulig å ta Wilzin sammen med litt proteiner som f.eks. kjøtt.

Hvis du har fått forskrevet Wilzin sammen med et annet anti-kobber-legemiddel som penicillamin, må du ta legemidlene med minst én times mellomrom.

For barn som ikke kan svelge kapsler, bør kapslene åpnes og innholdet blandes med litt vann (eventuelt smaksatt med sukker eller sirup).

Dersom du tar for mye av Wilzin

Dersom du tar mer Wilzin enn forskrevet, kan du oppleve kvalme, oppkast og svimmelhet. Rådfør deg i så tilfelle med lege.

Dersom du har glemt å ta Wilzin

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Wilzin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med en visse hyppighet, og er definert som følger:

- Svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere
- Vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere
- Mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere
- Sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere
- Svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere
- Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelig data

Vanlige bivirkninger:

- Etter inntak av Wilzin kan mageirritasjon forekomme, spesielt ved starten av behandlingen.
- Endringer i blodprøveverdier er rapportert, inkludert økning i enkelte lever- og bukspyttkjertelenzymer.

Mindre vanlige bivirkninger:

- Reduksjon i røde og hvite blodlegemer kan forekomme.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER WILZIN

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Wilzin etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Wilzin

- Virkestoff er sinkacetatdihydrat. Hver harde kapsel inneholder 25 mg sink (svarende til 83,92 mg sinkacetatdihydrat) eller 50 mg sink (svarende til 167,84 mg sinkacetatdihydrat).
- Andre innholdsstoffer er maisstivelse og magnesiumstearat. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid (E171) og enten briljantblått FCF (E133) for Wilzin 25 mg eller paraoransje (E110) for Wilzin 50 mg. Trykksverten inneholder svart jernoksid (E172) og skjellakk.

Hvordan Wilzin ser ut og innholdet i pakningen

Wilzin 25 mg er en havblå hard kapsel påtrykket "93-376".

Wilzin 50 mg er en oransje ugjennomsiktig hard kapsel påtrykket "93-377".

Wilzin er tilgjengelig i pakninger på 250 harde kapsler i en polyetylenboks lukket med lukking av polypropylen og polyetylen. Boksen inneholder også en bomullsdott.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

Tilvirker

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F- 92800 Puteaux
Frankrike

eller

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi:+46 8 545 80 230
Svíþjóð

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.